

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esomeprazole Accord 40 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 40 mg esomeprazol (som natriumsalt).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Hvit til gråhvit porøs kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Esomeprazole Accord er indisert hos voksne for:

- gastrisk antisekretorisk behandling når oral administrasjonsvei ikke er mulig, for eksempel:
 - gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) hos pasienter med øsofagitt og/eller alvorlige reflukssymptomer.
 - heling av magesår forbundet med NSAID-behandling.
 - forebygging av mage- og duodenalsår forbundet med NSAID-behandling hos risikopasienter.
- forebygging av ny blødning etter terapeutisk endoskopi for akutte blødende mage- eller duodenalsår.

Esomeprazole Accord er indisert hos barn og ungdom i alderen 1–18 år for:

- gastrisk antisekretorisk behandling når oral administrasjonsvei ikke er mulig, for eksempel:
 - gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) hos pasienter med erosiv refluksøsofagitt og/eller alvorlige reflukssymptomer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Gastrisk antisekretorisk behandling når oral administrasjonsvei ikke er mulig

Pasienter som ikke kan ta orale legemidler, kan behandles parentalt med 20–40 mg én gang daglig. Pasienter med refluksøsofagitt skal behandles med 40 mg én gang daglig. Pasienter behandlet symptomatisk for reflukssykdom skal behandles med 20 mg én gang daglig.

For heling av magesår forbundet med NSAID-behandling er normal dose 20 mg én gang daglig. For forebygging av mage- og duodenalsår forbundet med NSAID-behandling skal risikopasienter behandles med 20 mg én gang daglig.

Den intravenøse behandlingen er som regel kortvarig, og overføring til oral behandling bør skje så snart som mulig.

Forebygging av ny blødning ved mage- og duodenalsår

Etter terapeutisk endoskopi ved akutte blødende mage- og duodenalsår, skal 80 mg administreres som en bolusinfusjon over 30 minutter, etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon av 8 mg/time gitt over 3 dager (72 timer).

Den parenterale behandlingsperioden skal etterfølges av oral syrehemmende behandling.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Grunnet begrenset erfaring hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon, skal slike pasienter behandles med forsiktighet (se pkt. 5.2.)

Nedsatt leverfunksjon

GØRS: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon, skal man ikke overskride en maksimal døgndose på 20 mg Esomeprazole Accord (se pkt. 5.2.)

Blødende sår: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon kan en kontinuerlig intravenøs dose på 4 mg/time i 71,5 timer være tilstrekkelig etter en innledende bolusdose på 80 mg Esomeprazole Accord infusjonsvæske (se pkt. 5.2.).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Injeksjon

40 mg dose

5 ml av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) skal gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter.

20 mg dose

2,5 ml eller halvparten av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) skal gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

Infusjon

40 mg dose

Den rekonstituerte oppløsningen skal gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10 til 30 minutter.

20 mg dose

Halvparten av den rekonstituerte oppløsningen skal gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10 til 30 minutter. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

80 mg bolusdose

Den rekonstituerte oppløsningen skal gis som en kontinuerlig intravenøs infusjon over 30 minutter.

8 mg/time dose

Den rekonstituerte oppløsningen skal gis som en kontinuerlig intravenøs infusjon over en periode på 71,5 timer (kalkulert infusjonshastighet 8 mg/time. Se pkt. 6.3 for holdbarheten til den rekonstituerte oppløsningen).

Pediatrisk populasjon

Dosering

Barn og ungdom i alderen 1–18 år

Gastrisk antisekretorisk behandling når oral administrasjonsvei ikke er mulig

Pasienter som ikke kan ta orale legemidler, kan behandles parenteralt én gang daglig, som en del av en fullstendig behandlingsperiode for GØRS (se doser i tabellen nedenfor).

Den intravenøse behandlingen er som regel kortvarig, og overføring til oral behandling bør skje så snart som mulig.

Anbefalte intravenøse doser av esomeprazol

Aldersgruppe	Behandling av erosiv refluksøsofagitt	Symptomatisk behandling av GØRS
1–11 år	Vekt <20 kg: 10 mg én gang daglig Vekt ≥20 kg: 10 mg eller 20 mg én gang daglig	10 mg én gang daglig
12–18 år	40 mg én gang daglig	20 mg én gang daglig

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Injeksjon

40 mg dose

5 ml av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) skal gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter.

20 mg dose

2,5 ml eller halvparten av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) skal gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

10 mg dose

1,25 ml av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) skal gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

Infusjon

40 mg dose

Den rekonstituerte oppløsningen skal gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10 til 30 minutter.

20 mg dose

Halvparten av den rekonstituerte oppløsningen skal gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10 til 30 minutter. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

10 mg dose

En fjerdedel av den rekonstituerte oppløsningen skal gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10 til 30 minutter. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre substituerte benzimidazolpreparater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Esomeprazole Accord skal ikke brukes samtidig med nelfinavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved bekymringsverdige symptomer (f.eks. betydelig utilsiktet vekttap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, hematemese eller melena) og ved mistenkt eller eksisterende magesår, må malignitet utelukkes, siden behandling med esomeprazol kan lindre symptomer og forsinke diagnostisering.

Gastrointestinale infeksjoner

Behandling med protonpumpehemmere kan medføre en noe økt risiko for gastrointestinale infeksjoner, for eksempel *Salmonella* og *Campylobacter* (se pkt. 5.1).

Absorpsjon av vitamin B12

I likhet med alle syreblokkerende legemidler kan esomeprazol redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanocobalamin) grunnet hypo- eller aklorhydri. Dette skal overveies hos pasienter med reduserte kroppslagre eller risikofaktorer for redusert vitamin B12-absorpsjon på langvarig behandling.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere (PPI-er) som esomeprazol i minst tre måneder, og i de fleste tilfeller i ett år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi, for eksempel fatigue, tetani, delirium, krampeanfall, svimmelhet og ventrikulær arytmi, kan oppstå, men kan utvikles så gradvis at det ikke merkes. Hos de fleste affiserte pasienter ble hypomagnesemi forbedret etter magnesiumerstatning og seponering av PPI.

Hos pasienter som forventes å bruke langvarig behandling eller som tar PPI-er med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør medisinsk personell overveie å måle magnesiumnivåene før innsetting av PPI-behandling og ved jevne mellomrom under behandlingen.

Frakturrisiko

Protonpumpehemmere, spesielt ved bruk i høye doser og over lang tid (>1 år), kan gi en moderat økt risiko for hofte- håndledds- og ryggradsfrakturer, hovedsakelig hos eldre eller ved andre gjenkjente risikofaktorer. Observasjonsstudier antyder at protonpumpehemmere kan øke den totale risikoen for fraktur med 10–40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose skal behandles i samsvar med gjeldende kliniske retningslinjer, og de må ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Kombinasjon med andre legemidler

Samtidig administrasjon av esomeprazol og atazanavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjon av atazanavir og en protonpumpehemmer anses å være uunngåelig, er nøye klinisk overvåkning anbefalt i kombinasjon med en økning av atazanavirdosen til 400 mg med 100 mg ritonavir. Esomeprazol 20 mg skal ikke overskrides.

Esomeprazol er en CYP2C19-hemmer. Ved oppstart eller avslutning av behandling med esomeprazol, bør muligheten for interaksjoner med legemidler som metaboliseres via CYP2C19 overveies. En interaksjon er observert mellom klopidoogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er usikker. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av esomeprazol og klopidoogrel frarådes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), slik som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av esomeprazol.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på de alvorlige hudreaksjonene EM/SJS/TEN/DRESS, og bør umiddelbart ta kontakt med lege ved observasjon av slike tegn eller symptomer.

Esomeprazol bør umiddelbart seponeres ved observasjon av tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og egnet behandling eller monitorering bør igangsettes ved behov. Pasienter som opplever EM/SJS/TEN/DRESS ved bruk av esomeprazol, bør ikke bruke produktet igjen.

Interferens med laboratorietester

Et økt nivå av kromogranin A (CgA) kan påvirke undersøkelser av nevroendokrine tumorer. For å unngå denne interferensen skal esomeprazolbehandlingen stanses minst fem dager før

CgA-målinger (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis det oppstår lesjoner, spesielt i hudområder eksponert for sollys, og disse er ledsaget av artralgi, skal pasienten oppsøke legehjelp øyeblikkelig, og seponering av Esomeprazole Accord bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av esomeprazol på andre legemidlers farmakokinetikk

Proteasehemmere

Omeprazol er rapportert å skape interaksjon med enkelte proteasehemmere. Den kliniske viktigheten og mekanismene bak disse rapporterte interaksjonene er ikke alltid kjent. Økt gastrisk pH under omeprazolbehandling kan endre absorpsjonen av proteasehemmerene. Andre mulige interaksjonsmekanismer er via hemming av CYP2C19.

For atazanavir og nelfinavir er reduserte serumnivåer rapportert når de administreres sammen med omeprazol, og samtidig administrasjon anbefales ikke. Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige, førte til en betydelig reduksjon av atazanavireksponering (ca. 75 % reduksjon av AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$). Økning av atazanavirdosen til 400 mg kompenserte ikke for effekten av omeprazol på atazanavireksponering. Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg én gang daglig) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige, førte til en redusert atazanavireksponering på ca. 30 % sammenlignet med eksponeringen observert med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig uten omeprazol 20 mg én gang daglig. Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserte nelfinavir AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ med 36–39 %, og gjennomsnittlig AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for den farmakologisk aktive metabolitten M8 ble redusert med 75–92 %. Grunnet de lignende farmakodynamiske effektene og farmakokinetiske egenskapene til omeprazol og esomeprazol, er samtidig administrasjon med esomeprazol og atazanavir ikke anbefalt, og samtidig administrasjon med esomeprazol og nelfinavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).

For sakinavir (med samtidig ritonavir) er økte serumnivåer (80–100 %) rapportert under samtidig omeprazolbehandling (40 mg én gang daglig). Behandling med omeprazol 20 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen av darunavir (med samtidig ritonavir) og amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen av amprenavir (med og uten samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen av lopinavir (med samtidig ritonavir).

Metotreksat

Ved administrasjon sammen med PPI-er er metotreksatnivåer rapportert å øke hos enkelte pasienter. Ved administrasjon av høye doser metotreksat, kan midlertidig seponering av esomeprazol være nødvendig.

Takrolimus

Samtidig administrasjon av esomeprazol er rapportert å øke serumnivåene av takrolimus. En forsterket overvåkning av takrolimuskonsentrasjoner samt nyrefunksjon (kreatininclearance) skal derfor utføres, og takrolimusdosen skal justeres ved behov.

Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

Magesyresuppresjon under behandling med esomeprazol og andre PPI-er kan redusere eller øke absorpsjonen av legemidler med en gastrisk pH-avhengig absorpsjon. I likhet med andre legemidler som reduserer intragastrisk surhet, kan behandling med esomeprazol medføre redusert absorpsjon av legemidler som ketokonazol, itraconazol og erlotinib, og økt absorpsjonen av digoksin. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoksin hos friske forsøkspasienter økte biotilgjengeligheten av digoksin med 10 % (opptil 30 % hos to av ti forsøkspasienter). Toksisitet med digoksin er sjelden rapportert. Forsiktighet skal imidlertid utvises når høye doser med esomeprazol gis til eldre pasienter. Terapeutisk legemiddelovervåkning av digoksin skal deretter forsterkes.

Legemidler metabolisert av CYP2C19

Esomeprazol hemmer CYP2C19, det primære esomeprazolmetaboliserende enzymet. Derfor, når esomeprazol kombineres med legemidler metabolisert av CYP2C19, for eksempel diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin osv., kan plasmakonsentrasjonene av disse legemidlene økes, og en dosereduksjon kan bli nødvendig. Det er ikke utført noen interaksjonsstudier *in vivo* med det intravenøse høydoseregimet (80 mg + 8 mg/time). Effekten av esomeprazol på legemidler metabolisert av CYP2C19 kan være mer markant under dette regimet, og pasienter skal overvåkes nøye for bivirkninger under den tre dager lange intravenøse behandlingsperioden.

Diazepam

Samtidig oral administrasjon av 30 mg esomeprazol førte til en 45 % reduksjon av clearance av CYP2C19-substratdiazepam.

Fenytoin

Samtidig oral administrasjon av 40 mg esomeprazol og fenytoin førte til en 13 % økning av bunnivåer av fenytoin i plasma hos epileptiske pasienter. Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av fenytoin når behandling med esomeprazol introduseres eller seponeres.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg én gang daglig) økte vorikonazol (et CYP2C19-substrat) C_{max} og AUC_{τ} med henholdsvis 15 % og 41 %.

Cilostazol

Omeprazol og esomeprazol fungerer som hemmere av CYP2C19. Omeprazol, gitt i doser på 40 mg til friske forsøkspersoner i en overkrysningsstudie, økte C_{max} og AUC for cilostazol

med henholdsvis 18 % og 26 %, og én av dens aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

Cisaprid

Samtidig behandling med esomeprazol og cisaprid hos friske frivillige resulterte i 32 % økning av plasmakonsentrasjonskurven (AUC), og en 31 % forlengelse av halveringstiden ($t_{1/2}$), men ingen signifikant økning i maksimalt plasmanivå av cisaprid. Det ubetydelig forlengede QTc-intervallet som ble observert etter administrering av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget når cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol.

Warfarin

I en klinisk studie er det vist at ved samtidig oral behandling med 40 mg esomeprazol og warfarin lå koagulasjonstiden innenfor akseptabelt område. Likevel er det etter lansering rapportert få isolerte tilfeller av klinisk relevant forhøyet INR ved samtidig behandling. Det anbefales å monitorere ved initiering og seponering av samtidig behandling med warfarin eller andre kumarinderivater og esomeprazol.

Klopidogrel

Resultater fra studier av friske forsøkspersoner har vist en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel (300 mg startdose/75 mg daglig vedlikeholdsdose) og esomeprazol (40 mg én gang daglig), hvilket fører til redusert eksponering for den aktive metabolitten i klopidogrel med gjennomsnittlig 40 %, samt redusert maksimal hemming av (ADP-indusert) plateaggregering med et gjennomsnitt på 14 %.

Når klopidogrel ble gitt sammen med en fast dosekombinasjon av esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg sammenlignet med kun klopidogrel i en studie av friske forsøkspersoner, ble eksponeringen for den aktive metabolitten i klopidogrel redusert med nesten 40 %. De maksimale nivåene av hemming av (ADP-indusert) trombocyttaggregasjon hos disse forsøkspersonene var de samme i gruppene med klopidogrel og klopidogrel + det kombinerte legemidlet (esomeprazol + ASA).

Inkonsekvente data vedrørende de kliniske implikasjonene av den farmakokinetiske/farmakodynamiske interaksjonen av esomeprazol når det gjelder viktige kardiovaskulære hendelser, er rapportert fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av klopidogrel frarådes.

Undersøkte legemidler uten klinisk relevant interaksjon

Amoksisillin eller kinidin

Det er vist at esomeprazol ikke har noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til amoksisillin eller kinidin.

Naproksen eller rofekoksib

Korttidstudier som evaluerte samtidig administrasjon av esomeprazol og enten naproksen eller rofekoksib, identifiserte ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til esomeprazol

Legemidler som hemmer CYP2C19 og/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseres av CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig oral administrasjon av esomeprazol og en CYP3A4-hemmer, klaritromycin (500 mg to ganger daglig), førte til en fordobling av eksponeringen (AUC) for esomeprazol. Samtidig administrasjon av esomeprazol og en kombinert hemmer av CYP2C19 og CYP 3A4 kan føre til mer enn fordoblet esomeprazoleksponering. CYP2C19- og CYP3A4-hemmeren vorikonazol økte AUC_τ for omeprazol med 280 %. En dosejustering av esomeprazol er som regel ikke påkrevd i noen av disse situasjonene. Dosejustering bør imidlertid overveies hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og hvis langvarig behandling er indisert.

Legemidler som induserer CYP2C19 og/eller CYP3A4

Legemidler kjent for å indusere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (for eksempel rifampicin og johannesurt) kan føre til reduserte serumnivåer av esomeprazol ved å øke metabolismen av esomeprazol.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kliniske data for bruk av esomeprazol ved graviditet er ufullstendige. Epidemiologiske studier som inneholder data fra et større antall graviditeter eksponert for den racemiske blandingen omeprazol indikerer ingen malformasjoner eller føtotoksiske effekter. Dyrestudier med esomeprazol indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på embryonal/føtal utvikling. Dyrestudier med den racemiske blandingen indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, forløsning eller postnatal utvikling. Forsiktighet skal utvises når esomeprazol foreskrives til gravide kvinner.

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av esomeprazol.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Amming

Det er ukjent om esomeprazol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av esomeprazol hos nyfødte/spedbarn. Esomeprazol skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier med den racemiske blandingen omeprazol, administrert oralt, indikerer ingen effekter med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Esomeprazole Accord har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet (mindre vanlig) og tåkesyn (mindre vanlig) er rapportert (se pkt. 4.8). Hvis pasienter blir påvirket, skal de ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hodepine, magesmerter, diaré og kvalme er blant bivirkningene som er hyppigst rapportert i kliniske studier (samt fra bruk etter markedsføring). I tillegg er sikkerhetsprofilen lignende for ulike formuleringer, behandlingsindikasjoner, aldersgrupper og pasientpopulasjoner. Ingen doserelaterte bivirkninger er identifisert.

Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt i det kliniske studieprogrammet for esomeprazol administrert oralt eller intravenøst og etter markedsføring ved oral administrasjon. Bivirkningene er klassifisert etter frekvens: svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$ til $<1/10$; mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $<1/100$; sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$; svært sjeldne $<1/10\ 000$; ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: Leukopeni, trombocytopeni

Svært sjeldne: Agranulocytose, pancytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Perifert ødem

Sjeldne: Hyponatremi

Ikke kjent: Hypomagnesemi (se pkt. 4.4); alvorlig hypomagnesemi kan korrelere med hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også være forbundet med hypokalsemi.

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Insomnia

Sjeldne: Uro, forvirring, depresjon

Svært sjeldne: Aggresjon, hallusinasjoner

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine

Mindre vanlige: Svimmelhet, parestesi, somnolens

Sjeldne: Smaksforstyrrelser

Øyesykdommer

Mindre vanlige: Tåkesyn

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: Vertigo

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Bronkospasme

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominale smerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, Kjørtelpolypper i ventrikkelen (benigne)

Mindre vanlige: Munntørhet
Sjeldne: Stomatitt, gastrointestinal candidiasis
Ikke kjent: Mikroskopisk kolitt

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Økte leverenzymer
Sjeldne: Hepatitt med eller uten gulsott
Svært sjeldne: Leversvikt, encefalopati hos pasienter med eksisterende leversykdom

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Reaksjoner på administrasjonsstedet*
Mindre vanlige: Dermatitt, pruritus, utslett, urticaria
Sjeldne: Alopesi, lysfølsomhet
Svært sjeldne: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ikke kjent: Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Fraktur i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)
Sjeldne: Artralgi, myalgi
Svært sjeldne: Muskelsvakhet

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne: Interstitiell nefritt; hos enkelte pasienter er nyresvikt rapportert samtidig

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: Gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Malaise, økt svetting

*Reaksjoner på administrasjonsstedet er primært observert i en studie med høydoseeksponering over 3 dager (72 timer) se pkt. 5.3.

Irreversibel synsnedsettelse er rapportert i isolerte tilfeller med kritisk syke pasienter som fikk omeprazol (racematet) intravenøs injeksjon, spesielt ved høye doser. Et kausalt forhold er imidlertid ikke opprettet.

Pediatrisk populasjon

En randomisert, åpen, flernasjonal studie ble utført for å evaluere farmakokinetikken ved gjentatte intravenøse doser i 4 dager med esomeprazol én gang daglig hos pediatriske pasienter fra 0 til 18 år (se pkt. 5.2). Totalt 57 pasienter (8 barn i alderen 1–5 år) ble inkludert for sikkerhetsevaluering. Sikkerhetsresultatene er konsekvente med den kjente sikkerhetsprofilen til esomeprazol, og ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via

meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det foreligger svært begrenset erfaring med tilsiktet overdosering. Symptomene beskrevet i forbindelse med en oral dose på 280 mg var gastrointestinale symptomer og svakhet. Orale enkeltdoser på 80 mg esomeprazol og intravenøse doser på 308 mg esomeprazol over 24 timer foreløp uten episoder.

Ingen spesifikk antidot er kjent. Esomeprazol bindes til plasmaprotein i høy grad, og er derfor ikke lett å dialysere. Som ved alle typer overdosering, skal behandling være symptomatisk, og generelle støttende tiltak skal innsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemiddel mot syrerelaterte lidelser, protonpumpehemmere, ATC-kode: A02B C05

Esomeprazol er S-isomeren til omeprazol, og reduserer magesyresekresjon ved hjelp av en spesifikk målrettet virkningsmekanisme. Det er en spesifikk hemmer av syrepumpen i parietalcellen. Både R- og S-isomeren til omeprazol har lignende farmakodynamisk aktivitet.

Virkningsmekanisme

Esomeprazol er en svak base, og er konsentrert og omdannet til den aktive formen i det svært sure miljøet i de sekretoriske canaliculi i parietalcellen, der det hemmer enzymet H^+K^+ -ATPase – syrepumpen og hemmer både basal og stimulert syresekresjon.

Farmakodynamiske effekter

Etter 5 dagers oral dosering med 20 mg og 40 mg esomeprazol, ble intragastrisk pH over 4 opprettholdt i en gjennomsnittstid på henholdsvis 13 timer og 17 timer, over 24 timer i symptomatiske GØRS-pasienter. Effekten er lignende uavhengig av om esomeprazol administreres oralt eller intravenøst.

Når AUC brukes som surrogatparameter for plasmakonsentrasjon er det påvist et forhold mellom hemming av syresekresjon og eksponering etter oral administrasjon av esomeprazol.

Under intravenøs administrasjon av 80 mg esomeprazol som en bolusinfusjon over 30 minutter, etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 8 mg/time i 23,5 timer, ble en intragastrisk pH over 4 og pH over 6 opprettholdt i en gjennomsnittstid på henholdsvis 21 timer og 11–13 timer over 24 timer hos friske forsøkspersoner.

Heling av refluksøsofagitt med esomeprazol 40 mg oppstår hos ca. 78 % av pasienter etter 4 uker, og hos 93 % etter 8 ukers oral behandling.

I en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie ble pasienter med endoskopisk bekreftet magesårblødning, karakterisert som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (henholdsvis 9 %, 43 %, 38 % og 10 %) randomisert til å motta esomeprazol infusjonsvæske, oppløsning (n=375) eller placebo (n=389). Etter endoskopisk hemostase fikk pasienter enten 80 mg esomeprazol som en intravenøs infusjon over 30 minutter, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 8 mg pr. time, eller placebo i 72 timer. Etter den første 72-timersperioden fikk alle pasienter åpen 40 mg oral esomeprazol i 27 dager for syresuppresjon. Forekomsten av ny blødning innen 3 dager var 5,9 % i gruppen behandlet med esomeprazol sammenlignet med 10,3 % for placebogruppen. Ved 30 dager etter behandling var forekomsten av ny blødning i esomeprazolgruppen kontra placebogruppen 7,7 % kontra 13,6 %.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster.

Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

Et økt antall ECL-celler som kan være forbundet med de økte serumgastrinnivåene er observert hos både barn og voksne under langvarig behandling med esomeprazol. Funnene anses ikke å ha klinisk signifikans.

Under langvarig oral behandling med antisekretoriske legemidler er forekomsten av gastriske glandulære cyster rapportert med en noe høyere frekvens. Disse endringene er en fysiologisk konsekvens av sterk hemming av syresekresjon, er godartede, og ser ut til å være reversible.

Redusert gastrisk surhet av enhver årsak, inkludert protonpumpehemmere, øker gastriske verdier av bakterier som normalt finnes i gastrointestinalkanalen. Behandling med protonpumpehemmere kan medføre en noe økt risiko for gastrointestinale infeksjoner, for eksempel *Salmonella* og *Campylobacter* og, hos sykehusinnlagte pasienter, muligens også *Clostridium difficile*.

Pediatrisk populasjon

I en placebokontrollert studie (98 pasienter i alderen 1–11 måneder) ble effekt og sikkerhet hos pasienter med tegn og symptomer på GØRS evaluert. Esomeprazol 1 mg/kg én daglig ble gitt oralt i 2 uker (åpen fase) og 80 pasienter ble inkludert i ytterligere 4 uker (dobbeltblindet, behandlings-seponeringsfase). Det fantes ingen betydelig forskjell mellom esomeprazol og placebo for det primære endepunktet, tid til seponering grunnet symptomforverring.

I en placebokontrollert studie (52 pasienter i alderen <1 måneder) ble effekt og sikkerhet hos pasienter med symptomer på GØRS evaluert. Esomeprazol 0,5 mg/kg én gang daglig ble gitt oralt i minst 10 dager. Det fantes ingen signifikant forskjell mellom esomeprazol og placebo for det primære endepunktet, endring fra baseline fra antall forekomster av symptomer på GØRS.

Resultater fra de pediatriske studiene viser videre at 0,5 mg/kg og 1,0 mg/kg esomeprazol hos spedbarn på henholdsvis <1 måned og 1 til 11 måneder, reduserte den prosentmessige gjennomsnittstiden med intraøsofagal pH < 4.

Sikkerhetsprofilen viste seg å være lik den observert hos voksne.

I en studie av pediatrike GØRS-pasienter (<1 til 17 år) som fikk langvarig PPI-behandling, utviklet 61 % av barna mindre grader av ECL-cellehyperplasi, uten kjent klinisk signifikant og uten utvikling av atrofisk gastritt eller karsinoide tumorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state hos friske forsøkspersoner er ca. 0,22 l/kg kroppsvekt. Esomeprazol er 97 % plasmaproteinbundet.

Biotransformasjon

Esomeprazol er fullstendig metabolisert av cytokrom P450-systemet (CYP). Hoveddelen av metabolismen til esomeprazol avhenger av det polymorfe CYP2C19, ansvarlig for dannelsen av hydrokso- og desmetylmetylmetabolittene til esomeprazol. Den gjenværende delen avhenger av et annet spesifikt isoform, CYP3A4, som står bak produksjonen av esomeprazolsulfon, hovedmetabolitten i plasma.

Eliminasjon

Parametrene nedenfor reflekterer hovedsakelig farmakokinetikken til personer med et funksjonelt CYP2C19-enzym, raske omsettere.

Total plasmaclearance er ca. 17 l/time etter en enkeltdose og ca. 9 l/time etter gjentatt administrasjon. Halveringstiden i plasma er ca. 1,3 timer etter gjentatt dosering én gang daglig.

Esomeprazol er helt eliminert fra plasma mellom doser uten tendens til akkumulasjon under administrasjon én gang daglig.

Hovedmetabolittene til esomeprazol har ingen effekt på sekresjonen av magesyre. Nesten 80 % av en oral dose med esomeprazol utskilles som metabolitter i urinen, resten i feces. Mindre enn 1 % av det opprinnelige legemidlet finnes i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Total eksponering (AUC) øker med gjentatt administrasjon av esomeprazol. Denne økningen er doseavhengig og fører til et ikke-lineært dose/AUC-forhold etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes en reduksjon av «first pass»-metabolismen og systemisk clearance, som sannsynligvis forårsakes av at esomeprazol og/eller dets sulfonmetabolitt hemmer CYP2C19-enzymet.

Etter gjentatte doser på 40 mg administrert som en intravenøs injeksjon, er gjennomsnittlig toppkonsentrasjon i plasma ca. 13,6 mikromol/l. Gjennomsnittlig toppkonsentrasjon i plasma etter tilsvarende orale doser er ca. 4,6 mikromol/l. En mindre økning (på ca. 30 %) kan observeres i total eksponering etter intravenøs administrasjon sammenlignet med oral administrasjon. Det finnes en doselineær økning av total eksponering etter intravenøs administrasjon av esomeprazol som en 30-minutters infusjon (40 mg, 80 mg eller 120 mg) etterfulgt av en kontinuerlig infusjon (4 mg/time eller 8 mg/time) over 23,5 timer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Langsomme omsettere

Ca. $2,9 \pm 1,5$ % av populasjonen mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym, og kalles langsomme omsettere. Hos slike personer katalyseres metabolismen til esomeprazol antageligvis hovedsakelig av CYP3A4. Etter gjentatt administrasjon av 40 mg oralt esomeprazol var gjennomsnittlig total eksponering ca. 100 % høyere hos langsomme omsettere enn hos forsøkspersoner med et funksjonelt CYP2C19-enzym (raske omsettere). Gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner i plasma ble økt med ca. 60 %. Lignende forskjeller er observert for intravenøs administrasjon av esomeprazol. Disse funnene har ingen effekt på doseringen av esomeprazol.

Kjønn

Etter en oral enkeltdose på 40 mg esomeprazol, var den gjennomsnittlige totale eksponeringen ca. 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Ingen kjønnsforskjeller er observert etter gjentatt administrasjon én gang daglig. Lignende forskjeller er observert for intravenøs administrasjon av esomeprazol. Disse funnene har ingen effekt på doseringen av esomeprazol.

Nedsatt leverfunksjon

Metabolismen av esomeprazol hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon kan bli svekket. Den metabolske hastigheten er redusert hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon, hvilket resulterte i fordobling av den totale eksponeringen av esomeprazol. En maksimumsdose på 20 mg skal derfor ikke overskrides hos GØRS-pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med blødende sår og kraftig nedsatt leverfunksjon kan en maksimal kontinuerlig intravenøs dose på 4 mg/time i 71,5 timer være tilstrekkelig etter en innledende bolusdose på 80 mg. Esomeprazol eller dets hovedmetabolitter viser ingen tendens til å akkumuleres med dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden nyrene er ansvarlige for utskillelsen av metabolittene til esomeprazol, men ikke for eliminasjonen av den opprinnelige sammensetningen, forventes ikke metabolismen av esomeprazol å endres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Metabolismen av esomeprazol er ikke signifikant endret hos eldre forsøkspersoner (71–80 år).

Pediatrisk populasjon

I en randomisert, åpen, flernasjonal studie med gjentatt dosering, ble esomeprazol gitt som en 3-minutters injeksjon én gang daglig over fire dager. Denne studien inkluderte totalt 59 pediatriske pasienter i alderen 0 til 18 år, hvorav 50 pasienter (7 barn i alderen 1 til 5 år) fullførte studien og ble evaluert for farmakokinetikken til esomeprazol.

Tabellen nedenfor beskriver den systemiske eksponeringen for esomeprazol etter intravenøs administrasjon som en 3-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter og voksne friske forsøkspersoner. Verdiene i tabellen er geometriske gjennomsnittsverdier (område). 20 mg-dosen til voksne ble gitt som en 30-minutters infusjon. $C_{ss, \max}$ ble målt 5 minutter etter dosering i alle pediatriske grupper og 7 minutter etter dosering hos voksne på 40 mg-dosen, og etter avsluttet infusjon hos voksne på 20 mg-dosen.

Aldersgruppe	Doseringsgruppe	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{time/l}$)	C _{ss,max} ($\mu\text{mol/l}$)
0–1 måned*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5–20,5)	3,7 (2,7–5,8)
1–11 måneder*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5–22,2)	8,7 (4,5–14,0)
1–5 år	10 mg (n=7)	7,9 (2,9–16,6)	9,4 (4,4–17,2)
6–11 år	10 mg (n=8)	6,9 (3,5–10,9)	5,6 (3,1–13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2–42,3)	8,8 (3,4–29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2–13,7)	8,1 (3,4–29,4)
12–17 år	20 mg (n=6)	8,1 (4,7–15,9)	7,1 (4,8–9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1–19,8)	10,5 (7,8–14,2)
Voksne	20 mg (n=22)	5,1 (1,5–11,8)	3,9 (1,5–6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8–21,7)	8,5 (5,4–17,9)

* En pasient i aldersgruppen 0 til 1 måned ble definert som en pasient med en korrigert alder på ≥ 32 fullstendige uker og < 44 fullstendige uker, der korrigert alder var summen av gestasjonsalderen og alderen etter fødsel i fullstendige uker. En pasient i aldersgruppen 1 til 11 måneder hadde en korrigert alder på ≥ 44 fullstendige uker.

** To pasienter ekskludert, 1 mest sannsynlig en CYP2C19 langsom omsetter og 1 på samtidig behandling med en CYP3A4-hemmer.

Modelbaserte prediksjoner indikerte at C_{ss,max} etter intravenøs administrasjon av esomeprazol som 10-minutters, 20-minutters og 30-minutters infusjoner i gjennomsnitt ble redusert med henholdsvis 37 % til 49 %, 54 % til 66 % og 61 % til 72 %, på tvers av alle alders- og doseringsgrupper, sammenlignet med når dosen administreres som en 3-minutters injeksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

Orale karsinogenisitetstudier av rotte med den racemiske blandingen har vist gastrisk ECL-cellehyperplasi og karsinoider. Disse gastriske effektene er en følge av vedvarende, markert hypergastrinemi sekundært til redusert produksjon av magesyre, og observeres etter langvarig behandling av rotten med hemmere av magesyresekresjon. I det prekliniske utprøvningsprogrammet for esomeprazol intravenøs formulering var det ikke holdepunkter for vaso-irritasjon, men man observerte en svak vevsinflammatorisk reaksjon ved injeksjonsstedet etter subkutan (paravenøs) injeksjon (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumedetat

Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 2 år

Holdbarhet etter rekonstitusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet av den rekonstituerte oppløsningen er påvist i 12 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk ståsted skal legemidlet brukes øyeblikkelig. Hvis legemidlet ikke brukes øyeblikkelig, har brukeren ansvar for oppbevaringstider og -betingelser før og under bruk, normalt høyst 12 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstitusjon har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Hetteglass kan imidlertid oppbevares eksponert for normalt innendørs lys utenfor esken i opptil 24 timer. Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 ml Ph.Eur type I gjennomsiktig hetteglass lukket med grå bromobutylgummipropp og lilla aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass

10 hetteglass

50 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Kun helt gjennomsiktig oppløsning må brukes. Kun til engangsbruk.

Hvis ikke alt det rekonstituerte innholdet i hetteglasset er nødvendig, skal den ikke anvendte oppløsningen destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Injeksjon 40 mg

En injeksjonsvæske, oppløsning (8 mg/ml) klargjøres ved å tilsette 5 ml av 0,9 % natriumklorid til intravenøs bruk i hetteglasset med 40 mg esomeprazol.

Den rekonstituerte oppløsningen skal være gjennomsiktig og fargeløs til svakt gulfarget.

Infusjon 40 mg

En infusjonsvæske, oppløsning klargjøres ved å løse opp innholdet fra ett hetteglass med esomeprazol 40 mg i opptil 100 ml 0,9 % natriumklorid til intravenøs bruk.

Infusjon 80 mg

En infusjonsvæske, oppløsning klargjøres ved å løse opp innholdet fra to hetteglass med esomeprazol 40 mg i opptil 100 ml 0,9 % natriumklorid til intravenøs bruk.

Den rekonstituerte infusjonsvæsken, oppløsning, skal være gjennomsiktig og fargeløs til svakt gulfarget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9718

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

17.12.2014 / 26.10.2019

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2023